Aus dem Ambulatorium der medizinischen Univ.-Klinik
Erlangen (Leiter: Prof. H. Königer)

Die Wirkungsdauer einiger Antipyretica bei verschiedenen fieberhaften Zuständen.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexanders-Universität
Erlangen

vorgelegt von
Wolf Wildensinn
aus Fürth i. Bayern.

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 7. 1937.

1937
Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3

Referent: Professor Dr. Königer.

Dekan: Professor Dr. Greving.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit!

Inhaltsverzeichnis:

I. Von der Entstehung des Fiebers.

II. Das Fieber als Allgemeinerscheinung und als Objekt der ärztlichen Behandlung.

III. Die Technik der Fieberbehandlung.

IV. Die chemisch-medikamentöse Antipyrese.

V. Die klinischen Versuche.

a) Wahl der Mittel.
b) Dosierung und Zeitintervolle.
c) Spezielle Anordnung unserer Versuche.

VI. Zu den Versuchskurven.

a) Antipyretische Wirkung beim experimentellen Fieber.
b) Wirkungsdauer von Pyramidon (0,3) und Novacyl (2,0) bei akutem, fieberhaftem Gelenkrheumatismus.
c) Wirkungsdauer der Antipyrese bei der Lungentuberkulose.
d) „ „ „ bei Masern.
e) „ „ „ bei Angina follicularis.
f) „ „ „ bei Grippe.
g) „ „ „ bei Pyriferfieber.

VII. Zusammenfassung.

Schrifttum.

Ausgewählte Versuchskurven.

Lebenslauf.

I. Von der Entstehung des Fiebers.

Bekanntlich verläuft die normale Körpertemperatur des Menschen nicht in einer gleichmäßigen Continua, sondern unterliegt ständig kleinen Schwankungen. Diese liegen in der Ruhe bei rectaler Messung im allgemeinen zwischen 36,5 ° morgens und 37,5 ° nachmittags. Eine Erhöhung der Körpertemperatur kann durch verschiedene Ursachen zustande kommen. Eine anhaltende Erhöhung der Körpertemperatur ist meistens der Ausdruck einer Schädigung der wärmeregulierenden Zentren im Zwischenhirn. Normalerweise vermag das Wärmezentrum im Zwischenhirn sowohl die Wärmebildung als auch die Wärmeabgabe zentral zu beherrschen, d. h. einen Ausgleich herbeizuführen, welcher die Körpertemperatur in der normalen Grenze hält. Diese Einstellung der Körpertemperatur geschieht bei gesundem Körper sehr exakt. Selbst starke äußere Abkühlung und heftige äußere Ueberhitzung sind nur imstande, die Temperatur flüchtig zu verändern.

Anders ist die Wärmeregulation bei erkranktem Körper. Durch vielerlei Noxen erleidet das Wärmezentrum Reize und Schädigungen. Es entsteht nun die länger anhaltende Erhöhung der Körpertemperatur. Auch diese ist wiederum mancherlei Schwankungen ausgesetzt. Wie wir wissen, ist die häufigste Ursache der Temperaturerhöhung bei Allgemeinerkrankung die Infektionskrankheit, das Fieber — das Begleitsymptom — die Reaktion des Organismus auf die Giftstoffe der eingedrungenen Bakterien.

Die teleologische Deutung des Infektionsfiebers als zweckmäßige Abwehrreaktion hat lange Zeiten und so auch heute das ärztliche Denken beherrscht. Jedoch ist nach R. Dörr ein zureichender Beweis für die Zweckmäßigkeit und die tatsächliche Abwehrreaktion noch nicht erbracht. Besonders, da die Erreger in vivo und in vitro eine Temperaturerhöhung von 39—40,5 ° nachgewiesenerweise zu überstehen vermögen, sodaß eine Vermehrung stattfindet. R. Dörr ist der Ansicht, daß „von einer thermischen Entwicklungshemmung nur in Ausnahmefällen (Gonokokken vielleicht!) die Rede sein kann, von einer Abtötung, d. h. thermischen Autosterilisation, überhaupt nicht". R. Döerr be-

streitet auch einen „indirekten Zusammenhang", da er nicht ermittelt ist. Wichtig erscheint es mir, hier auch daran zu erinnern, daß Temperatursteigerungen gelegentlich auch durch Krankheiten, die nicht infektiöser Natur sind, herbeigeführt werden.

Hierher gehört die Basedowsche Erkrankung, bei welcher durch Ueberfunktion der Schilddrüse eine toxische Erregung entstehen und zum Fieber führen kann, außerdem die künstliche Erzeugung von Fieber durch Einspritzen von Eiweißstoffen, von kolloidalen Metallen und anderen pyrogenen Substanzen; ferner das Auftreten erhöhter Temperatur durch Reizung des Wärmezentrums bei cerebralen Erkrankungen.

II. Das Fieber als Allgemeinerscheinung und als Objekt der ärztlichen Behandlung.

Wie wir sehen, sind die Reize und die Schädigungen, welche die Temperaturregulation des Körpers verändern können, sehr verschiedenartig. Aber fast stets ist im Fieber eine nicht unbedeutende Beeinträchtigung des Gesamtorganismus festzustellen. Das Fieber zeigt lästige und gelegentlich gefährliche Begleiterscheinungen, die den denkenden Arzt immer wieder zur Einleitung einer überlegten physikalischen oder medikamentösen Therapie veranlaßt haben. Ich erwähne nur die Störungen des Nervensystems: Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Erregungszustände, Benommenheit usw. Gerade die Benommenheit, welche verstärkt als Apathie und Bewußtlosigkeit in Erscheinung tritt, bringt sekundär Nahrungsschwierigkeiten, Decubitus, hypostatische Pneumonie, Zirkulationsschwäche u. a. mit sich.

Deshalb ist die Frage nach der Indikation zur Antipyrese in jedem Falle eingehend zu prüfen, ebenso aber auch eine feinsinnige Dosierung sowohl bei physikalischen wie bei medikamentösen Maßnahmen notwendig.

Um die Mitte des vorigen Jahrhunderts stellte Liebermeister die Behauptung auf, daß man das Fieber bekämpfen müsse, weil es schwere Konsumption, fettige Degeneration und Schädigungen cerebraler Art mit sich bringe. Dies gilt besonders für alle excessiven Temperaturen zwischen 40° und 41° und die Continua, z. B. bei Typhus. Wie hoch die Erfolge der Antipyrese damals bewertet wurden, zeigt ein Ausspruch des großen Klinikers C. Gerhardt: „Die Antipyrese ist der wertvollste Fortschritt der gesamten neueren Medizin!"

Die neueste Forschung bekennt sich zu einer gemäßigten Art der Fieberbehandlung. Alle Erörterungen der Vergangenheit

und der Neuzeit lassen ersehen, daß diese Frage auf keinen Fall allein mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden kann. Immer ist die Art der Krankheit, die Lage des einzelnen Falles und die Gesamtverfassung des Patienten maßgebend für die Indikation zur Antipyrese!

Vielleicht ist es möglich, die Häufigkeit der Indikationsstellung in einzelnen leichteren Fällen in der Gesamtheit noch weiter herabzudrücken, wenn der klinisch exakte Beweis eines „Abwehrfiebers“ erbracht ist! Schwere Krankheitsbilder mit all den obengenannten Komplikationen werden stets einer feinsinnigen, medikamentösen Fieberbehandlung bedürfen.

Bevor ich zur Besprechung der Technik der Fieberbehandlung und unserer eigenen Versuche übergehe, möchte ich noch ausdrücklich auf die grundlegenden klinischen Beobachtungen Königers hinweisen, der sich eingehend mit der Frage beschäftigte, ob wir das Fieber wirklich elektiv behandeln können, ohne gleichzeitig andere Wirkungen auf den Krankheitsprozeß auszulösen. Königer gelangte dabei zu dem für Theorie und Praxis gleich wichtigen Ergebnis, daß eine rein „symptomatische“ Fieberbehandlung, die lediglich das Fiebersymptom und einige andere lästige Symptome von der Krankheit abschöpft, wenn überhaupt, nur in sehr beschränktem Umfange erreichtbar ist. Jede intensive und nachhaltigere Fieberbehandlung greift nach Königer tief hinein in die infektiösen Vorgänge und in die Abwehrreaktionen des Organismus und muß daher so geleitet werden, daß sie nicht nur lindernd wirkt, sondern den Heilverlauf günstig beeinflußt. Nur nach dieser Gesamtwirkung kann die Frage nach der Zweckmäßigkeit einer Fieberbehandlung beurteilt werden.

III. Die Technik der Fieberbehandlung.

Zur Milderung der hohen Fiebertemperaturen steht die physikalische und die chemische Methode zur Verfügung. Die physikalische Antipyrese und zwar vornehmlich in der Form der Wärmeentziehung durch abgekühlte Bäder wurde in der Mitte des vorigen Jahrhunderts, als die medikamentöse Antipyrese noch sehr in den Kinderschuhen steckte, als „Kaltwasserbehandlung“ ziemlich rücksichtslos durchgeführt. Sie wurde dann aber nach und nach sehr gemildert. Sie besitzt, bei hochfiebernden Fällen in geeigneter Abwechslung mit der chemischen Antipyrese in Anwendung gebracht, Vorzüge und auch Nachteile. Die „Bäderbehandlung“ bewirkt zunächst ein rigoroses Herabdrücken der erhöhten Temperatur, außerdem aber eine anregende Wirkung auf Atmung, Kreislauf und

Hautgefäße und einen Reiz auf das Zentralnervensystem. Nachteile liegen darin, daß viele Patienten die starke Abkühlung und den manchmal sehr bald nachfolgenden Wiederanstieg der Temperatur sehr unangenehm empfinden; weiterhin die Beobachtung, daß adipöse und ältere Kranke diese kalten Bäder ausgesprochen schlecht vertragen. Ein technischer Nachteil ist der, daß der Kranke nur von geübtem Personal ins Bad und zurück ins Bett getragen werden muß. Das ist in der Klinik eine Selbstverständlichkeit, in der Allgemeinpraxis, bei mangelnder häuslicher Pflege, oft eine Schwierigkeit!

Wo also die Indikation eine hydrotherapeutische Fieberbehandlung nicht gebietet und eine Antipyrese notwendig ist, tritt die medikamentöse Antipyrese in ihr Recht. Dies kann heute um so leichter geschehen, da ständig an der Verbesserung der einzelnen Präparate bezüglich guter Verträglichkeit und der Ausschaltung von Nebenwirkungen gearbeitet wird!

IV. Die chemische - medikamentöse Antipyrese.

Zu den gebräuchlichsten Fiebermitteln gehören heute neben vielen anderen Präparaten: die Acetylsalicylsäure, das Antipyrin (Pyrazolon phenyl-dimethylic.) und das Pyramidon, welches dreimal so wirksam ist, als das Antipyrin. Außerdem die Chininsubstanzen.

Diese Präparate bewirken bekanntlich eine Narkose des Wärmezentrums. Außerdem wies Gessler bei Pyramidon eine Anregung auf die Vasomotoren, eine Retention des Salzstoffwechsels und eine Herabsetzung des Stickstoffumsatzes nach. Dazu kommt die bekannte Einwirkung auf die Atmung (verbesserte Atemtiefe) und die Adrenalinglykusorie. Gessler weist außerdem auch auf die günstige Einwirkung der Pyramidonreihe auf den Allgemeinzustand (Besserung des Allgemeinbefindens), auf die Hebung des Appetits und auf die Abnahme der Benommenheit hin. Im Pharmakologischen Institut der Universität Wien konnte 1928 Steinmetzer feststellen, daß durch kleine Dosen Pyramidon eine echte Wirkungsverstärkung der Hypnotica der Hirnrinde und derjenigen, die am Hirnstamm angreifen, erzielt wird. Auch diese Wirkung ist bemerkenswert bei einer Antipyrese, bei welcher eine Verstärkung des sedativen Effekts notwendig ist (Erregungszustände). Weitere pharmakologische Untersuchungen zeigen: eine Beeinflussung des Fettstoffwechsels im Gefolge der Verbundenheit des Fettstoffwechsels mit dem Wärmezentrum (Raab, Zschr. f. exp. Medizin, 1926). Dies ist klinisch bei Fieberkranken ebenfalls von Bedeutung. Auch die spasmolytische

Wirkung auf die glatte Muskulatur (Januschke u. Lasch, Arch. für exp. Pharm., 1926) erscheint in speziellen Fällen nur vorteilhaft.

Die Chininsubstanzen wirken erfahrungsgemäß auf die Wärmesteigerung nicht so stark reduzierend, wie die Acetylsalicylsäure und das Pyramidon, hemmen aber in breiterem Ausmaß die Entzündungserregung und wirken anscheinend auch direkt antiparasitär auf bestimmte Mikroorganismen.

Ueber den Ablauf der Wirkung eines Antipyreticums sei folgender fundamentaler Versuch bei experimentell erregtem Fieber vorausgeschickt:

Wenn man die Temperatursteigerung nach Gehirnstich z. B. beim Kaninchen unbeeinflußt verlaufen läßt, so zeigt die Kurve den Charakter eines Febris continua. Die Kaninchen sind dabei munter und fressen gut! Die Temperatur hält sich ungefähr 12 bis 24 Stunden lang auf 41 °, um dann ganz allmählich wieder zur Norm zurückzukehren. In diesem regelmäßigen Verlauf der Temperaturkurve erzeugt eine kleine Gabe Pyramidon einen scharfen Einschnitt. Die Temperatur wird durch 0,3 g Pyramidon innerhalb 4 Stunden ohne Nebenwirkung zur Norm gebracht (siehe Kurve 1). Nach etwa 5 Stunden beginnt sie wieder zu steigen und erreicht mit dem Abklingen der Arzneiwirkung nach 8—10 Stunden wieder die alte Höhe (Kurve).

Besonders wichtig ist dabei nun aber die zeitliche Schwankung der Beeinflußbarkeit: je weiter nämlich die durch den Gehirnstich gesetzte Erregung abgeklungen ist, desto tiefer und nachhaltiger wird die Temperaturerhöhung durch Antipyretica beeinflußt.

(Beschreibung unter VI.)

V. Die klinischen Versuche.

a) Wahl der Mittel.

Beim Fieber der Infektionskrankheiten ist die verschiedene Beschaffenheit des Fiebers und sein Verhalten gegenüber der Antipyrese systematisch immer noch nicht genau genug untersucht und ich habe es deshalb auf Anregung von Herrn Prof. Dr. Königer unternommen, die Dauer der Wirkung einiger Antipyreticis bei einzelnen fieberhaften Zuständen zu verfolgen.

Wir beschränkten uns klinisch auf zwei der z. Zt. gebräuchlichsten Fiebermittel. Ich wählte das aus der Gruppe der Salicylsäure wegen seiner besonders guten Verträglichkeit empfohlene: Novacyl, und als zweites Fiebermittel das Pyramidon (Gruppe des Antipyrin).

Das Novacyl (Magnesium acetylosalicylicum) gleicht als symptomatisch wirkendes Antipyreticum bezüglich der entfiebernden Wirkung dem Antipyrin. Aber der Vorgang erfolgt auf dem Wege gesteigerter Wärmeabgabe mit Schweißbildung (zum Teil verstärkt) und häufiger Begleitung von Schüttelfrost beim Wiederanstieg der Eigenwärme.

Natrium salicylicum, zu gleichen Teilen in Wasser löslich, wirkt schon in Dosen von 0,5—1,0 g antipyretisch. Da sich bei höherer Dosierung dieser Substanz öfters Nebenerscheinungen einstellen (beschleunigte Atmung, Ohrensausen, Albuminurie u. a.), wurden andere Verbindungen der Salicylsäure eingeführt, aus denen dieselbe erst allmählich im Darm abgespalten wird und somit weniger Salicylsäure auf einmal in den Kreislauf kommt. Nebenerscheinungen werden dadurch nach Möglichkeit auf das geringste Maß beschränkt. Eine derartige Verbesserung stellt das Aspyrin, eine Acetylsalicylsäure, dar.

Weitere Verbesserungen und Kombinationen wurden im Laufe der Jahre hergestellt. Unter diesen zeichnet sich das Novacyl aus. Seine Vorteile bestehen: erstens in der guten Verträglichkeit auch hoher Dosen, zweitens in einer möglichst geringen Nebenwirkung auf Herz- und Nervensystem.

Dieses Präparat verwendete ich in Sonderheit zu meinen klinischen Versuchen mit der Salicylsäuregruppe.

Das Pyramidon: ein Dimethylamidoantipyrin, nahezu geschmacklos, in Wasser löslich, in der Wirkung dem Antipyrin gleich, aber 3—4 mal so stark, so daß die Dosis dementsprechend kleiner genommen werden kann. Die bisherigen Versuche der Dosierung haben ergeben, daß die Dos. let. für Kaninchen 0,75, bei Hunden 0,25 (Filehne und Lepine) beträgt, woraus der Schluß gezogen wird, daß die gefährliche Dosis für Menschen bei 8—10 g liegt. Pharmakologische Untersuchungen der letzten Jahre ergaben weiterhin eine Bereitschaft des Pyramidon zur Anlagerung an andere Moleküle.[1]) Prof. Spiro betont außer der Möglichkeit, aus Tierversuchen, die beim Menschen wirksame Dosis zu errechnen, das Vorliegen einer 30—40 jährigen Erfahrung!

Die Neigung von Molekülkomplexen ist die physikalisch-chemische Vorbedingung zu mehreren Wirkungen des Pyramidons:

1. Die zentrale Wirkung: a) auf die Hirnrinde und auf das Zwischenhirn als Narcoticum und Antipyreticum, b) auf das Sensorium als Stimulans. Kleine Dosen Pyramidon bringen, wie bekannt, als Zusatz zu Schlafmitteln sowohl bei solchen, welche die

---

1) Lyon medical, 24, S. 215; Ztschr. f. psysiol. Chemie 178, 81, 1928, und Comt. rend. de l'academie d. sciences, 185, 284.

Hirnrinde, als auch bei solchen, welche den Hirnstamm als Angriffspunkt haben, eine echte Wirkungsverstärkung (Steinmetzer, pharmakologisches Institut, Wien 1928).

2. sieht man eine Herzwirkung (Stoss, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakologie 130, 352, 1927) in dem Sinne, daß Pyramidon eine durch Chloralhydrat geschädigte Leistung des Herzens deutlich bessert, ebenso eine durch Chinin, Kalkmangel und durch Diaethylbarbitursäure bedingte. Außerdem vermag Pyramidon auch die Coffeinstarre des Muskels aufzuheben.

3. Die Einwirkung des Pyramidon auf die Vasomotoren (Gessler u. Stross).

4. Die Wirkung auf die Atmung (Gessler) im günstigen Sinne wurde bereits oben erwähnt.

5. Die Einwirkung auf die Adrenalinausscheidung und auf die Blutzuckerwerte (Gessler). Kleine Dosen Pyramidon senken den Blutzuckerspiegel.

6. Einwirkung auf den Salzstoffwechsel im Sinne einer Retention.

7. Durch die funktionelle Verbindung des Wärmezentrums und des Fettstoffwechsels beeinflußt das Pyramidon nach Raab auf Grund seiner pharmakologischen Versuche (Zsch. f. exp. Medizin 55, 317, 1926) in günstiger Weise auch den Fettstoffwechsel.

8. Nun ist noch der pharmakologisch wichtige periphere Angriffspunkt, die Herabsetzung des Tonus der glatten Muskulatur (Januschke, Lasch, Arch. f. Pharm. 114, 70, 1926) zu nennen. Ich erinnere hier an die bekannte spasmolytische Wirkung des Pyramidons auf den Darm.

Von schädigenden Nebenwirkungen des Pyramidons wurde bisher verhältnismäßig wenig bei geeigneter Dosierung berichtet. Selten sind Symptome, wie Schwindel, Erytheme und Urticaria, beschrieben worden. In dem „Gutachten über die Giftigkeit des Pyramidon von Prof. Spiro" wird besonders auf den Vorzug des Pyramidon hingewiesen, „daß die Nebenerscheinungen infolge der langsam ansteigenden Wirkungskurve geringer sind, als bei den meisten bis dahin bekannten Fiebermitteln, die infolge ihrer brüsken Wirkung zwar sehr imponierten, sich aber auf die Dauer doch als schädigender erwiesen". Genaueres über Nebenerscheinungen findet sich auch in der Arbeit Kirsteins.

Die unerwünschten Schweißausbrüche, oft ein Zeichen einer gewissen Allergie, sind bei zeitlich geeigneter Darreichung meist zu vermeiden.

Die in jüngster Zeit erörterte Einwirkung des Pyramidon auf das Blutbild, eine Beziehung zur Agranulozytose, ist offenbar nur ein seltenes Vorkommnis, das vorläufig als Idiosynkrasie zu deuten ist. Von unerwünschten Nebenwirkungen des Pyramidon, von denen in der letzten Zeit mehrfach gesprochen wurde, haben wir bei unseren Versuchen nichts gesehen. Wir sind der Ansicht, daß die Feststellung der Wirkungsdauer und der Intervalle dazu beiträgt, unerwünschte Nebenwirkungen auszuschalten. Wir glauben nicht fehl zu gehen in der Annahme, wenn die Wirkungsdauer einer indizierten Dosis bestimmt ist und die Dosis z. Zt. der Anstiegsphase der Temperatur gegeben wird — also nach unserer Meinung in der Zeit der möglichst größten Abwehr- und Widerstandskraft — eine Nebenwirkung nicht eintreten kann.

Interessant ist auch, daß Samson und H. Götz (Zschr. f. exp. Med. 52, 121, 1926) nachwiesen, daß „die Blutkörperchen Pyramidon an sich reißen. Das Serum mit Pyramidon versetzt war medikamentfreies Ultrafiltrat".

Schütze zeigte, „daß die Bildung von spezifischen Schutzstoffen bei künstlicher Typhusinfektion von Kaninchen durch Antipyrinbehandlung nicht gehemmt wird", und wohl allgemein herrscht heute die Anschauung, daß das frühere Verfahren der Erzielung tiefer Remissionen im Fieberverlauf gewöhnlich nicht so zweckmäßig ist, als eine gleichmäßige Senkung der Temperaturhöhe unter Vermeidung stärkerer Schwankungen und Verhütung plötzlicher neuer Fieberanstiege.

Dazu ist nun aber auch eine möglichst genaue Kenntnis der Wirkungsdauer der Antipyretica bei jedem einzelnen Krankheitszustande nötig.

b) Dosierung und Zeitintervalle.

Die Literatur über die medikamentöse Behandlung der einzelnen Erkrankungen, wie z. B. der Polyarthritis rheumatica acuta, mit Salicyl- oder Pyramidongaben bietet im allgemeinen nur Angaben über die mittlere Dosierungsgröße. Nirgends findet sich eine nähere Angabe der Abstände, in denen die Einzeldosen am zweckmäßigsten gegeben werden. Meist sind die Abstände entweder dem Ermessen des Arztes überlassen oder aus äußeren Gründen schematisch festgelegt. Sehr verbreitet ist die Sitte, das Medikament 2—3 mal täglich zu verabreichen. Dies ist verständlich, solange man durch die Antipyrese nur die lästigen Nebenerscheinungen des Fiebers zeitweise mildern will. Anders ist es

aber z. B. schon bei schweren Erkrankungen mit lange anhaltendem Fieber. Hier ist es auf Grund der Erfahrungen (Prof. Königer, Fieberbehandlung — Prof. Krehl — Baradachzi u. Herzum 1936 — und andere) geboten, das Fieber für längere Zeit gleichmäßig auf einem niederen Stand zu halten.

Nun haben mehrere Autoren bereits darauf hingewiesen, daß es von Vorteil für den Patienten ist, ein Fiebermittel dann zu verabreichen, wenn die Temperatur im Anstieg begriffen ist, und nicht erst, wenn die Temperatur sich auf ihrem Höhepunkt befindet. Wartet man nämlich schematisch 6—8 Stunden ab, so kann es in der Fieberkurve leicht zu unerwünscht großen Zacken kommen.

Um nun eine klarere Methodik der Fieberbehandlung zu gewinnen, habe ich an Hand der mir erreichbaren Fieberfälle der Erlanger Medizinischen Klinik, das Städtischen Krankenhauses Fürth, des Sanatoriums Strüth u. a. auf Anregung von Herrn Prof. H. Königer versucht, die Wirkungszeit einiger gebräuchlicher Fiebermittel an verschiedenen Krankheitsbildern möglichst sicher zu bestimmen.

Wirkungskraft und Wirkungsdauer des Antipyreticums hängen bekanntlich sehr stark von der Art der Grundkrankheit ab, durch welche die Körpertemperatur ihre Erhöhung erfahren hat. Auch der Typus des Fiebers, den die Grundkrankheit bestimmt, ist zu beachten.

Ebenso ist auch die Einwirkung der Diät auf den Temperaturverlauf von Fieberkranken nicht zu übersehen. Hierüber gibt die Arbeit K. Friedrichs (aus dem Ambulatorium der medizinischen Klinik, Erlangen, Vorst. Prof. Königer) bemerkenswerten Aufschluß. Friedrich beobachtete das „Verhalten von Infektionskranken bei Kostwechsel und bei einseitigen Kostformen". Es gelang ihm festzustellen, daß ein wiederholter Kostwechsel eine erhöhte Entfieberungstendenz zur Folge haben kann. In einem Teil der Fälle trat bereits am Tage des Kostwechsels oder am nächsten Tage eine nicht unbeträchtliche Temperatursenkung von ein- bis mehrtägiger Dauer ein, besonders bei Uebergang von gemischter Kost zur alkalotischen Kostform (Kurvenbeispiele). Die Temperatursenkung gleicht dem Bilde, wie es Prof. Königer schon früher als unspezifische Nachwirkung von antipyretischen und narkotischen Einwirkungen beschrieben hat.

An dieser Stelle möchte ich noch auf eine Eigenart der Antipyrese hinweisen, welche aus früheren Versuchen von Prof. Königer hervorging. Es handelt sich hier um die „primäre Wirkung" und um die „eigentümlichen Nachwirkungen" der Antipyrese. Die primäre Wirkung, die Tiefe und Dauer der Temperatursenkung, ist zwar zum Teil proportional der Stärke der Dosis, aber

auch in hohem Maße abhängig von der jeweiligen Beeinflußbarkeit der temperaturregulierenden Apparate, die wieder je nach der Art und dem Stadium des Fiebers verschieden ist. Nach Ablauf der primären Wirkung kehrt das Fieber nun aber nicht stets, wie man annehmen möchte, wieder in seinen ursprünglichen Verlauf zurück, sondern es folgt sehr häufig sekundär eine Aenderung des Fieberverlaufes, die Prof. Königer als „Nachwirkung des Antipyreticum" bezeichnet. So kann es z. B. vorkommen, daß das Fieber im unmittelbaren Anschluß an die primäre Wirkung noch weiter abfällt, so daß der Eindruck entsteht, daß die Antipyrese unmittelbar die Entfieberung eingeleitet habe (vergl. Fieberkurve Nr. 18). Viel häufiger aber als eine weitere Entfieberung sieht man im Anschluß an die primäre antipyretische Wirkung den entgegengesetzten Temperaturverlauf: eine auffallende Erhebung der Temperaturkurve bis zu einer Höhe, welche die Höchsttemperatur der vorausgegangenen Tage überschreitet. Dies findet sich besonders bei Tuberkulose. Diese eigentümlichen „Nachwirkungen des Antipyreticums" mußten in der Lesung der Versuchs-Fieberkurven der vorliegenden Arbeit eine ihnen zukommende Berücksichtigung finden.

c) Spezielle Anordnung unserer Versuche.

Zur Bestimmung der Dauer der primären Wirkung einiger Antipyretica haben wir aus der Fülle, der mit Temperaturerhöhung einhergehenden Krankheiten folgende ausgewählt:

1. Gruppe: solche Erkrankungen, die nur mit leichtem Fieber einhergehen, z. B. Angina, Grippe, chronische Tuberkulose usw.,
2. Gruppe: solche Erkrankungen, welche mit höherem und besonders hartnäckigem Fieber einhergehen, z. B. Polyarthritis rheumatica acuta, Arthritis gon., Typhus, exsudative Tuberkulose usw.

Bei allen Krankheiten haben wir, soweit möglich, Vorversuch und antipyretische Versuche mit Novacyl und Pyramidon (in stets gleichen Dosen) ausgeführt und durch stündliche Fiebermessung und Aufzeichnung den Ablauf der jeweiligen antipyretischen Wirkung kontrolliert, um die tätsächliche Wirkungsdauer einer bestimmten Dosis unter bestimmten Bedingungen festzustellen. Dabei suchten wir auch die Beziehung der Wirkungsdauer zu den verschiedenen Tageszeiten zu ermitteln und die arzneiliche Beeinflussung des Temperaturverlaufes gegenüber den einzelnen Tagesschwankungen abzugrenzen.

Zu den Versuchen wurden möglichst solche Kranke ausgewählt, welche mehrere Tage hindurch bei 2 stündlicher Temperaturmessung eine konstante Kurve zeigten. Am 1. Versuchstag wurde zu-

nächst 0,3 Pyramidon bzw. 2 g Novacyl um 8 Uhr morgens verabreicht. Sodann wurde die Temperatur stündlich rectal gemessen und aufgezeichnet. Zu dem Zeitpunkt, an welchem die Temperatur wieder die Tendenz zum Steigen aufwies, erhielt der Patient manchmal nochmals die gleiche Dosis des gleichen Medikaments, danach wurde das Fieber wieder stündlich weiter kontrolliert.

Durch diese Versuchsanordnung erhielten wir: die primäre Wirkungsdauer des Antipyreticums auf eine vorher nicht beeinflußte Temperaturkurve, außerdem die Dauer und Stärke der gleichen Arzneieinwirkung auf eine Temperaturkurve, welche nach künstlicher Senkung sich im Wiederanstieg befand.

Am zweiten Versuchstag (s. Kurven) gaben wir dem Patienten um 8 Uhr morgens und ohne Rücksicht auf den Fieberverlauf um 14 Uhr mittags 0,3 g Pyramidon bzw. 2 g Novacyl, um die Wirkungsdauer desselben Antipyreticums in der gleichen Dosierung bei den verschiedenen Tageszeiten zu beobachten und eine Beziehung zwischen der antipyretischen Beeinflußbarkeit und der physiologischen Tagesschwankung aufzuklären. Das Fieber wurde ebenfalls stündlich kontrolliert und auf einer Tagesfieberkurve aufgezeichnet. Die Wirkungsdauer des Fiebermittels haben wir gerechnet: vom Zeitpunkt der Darreichung bis zum Beginn des Wiederanstieges der Temperatur. (Der weitere Anstieg zur vollen Höhe des Fiebers wurde nicht mitgerechnet.)

VI. Zu den Versuchskurven.

(Im Druck ist eine Auswahl von Versuchskurven des Manuskriptes getroffen.)

Da bei Versuchen am fieberkranken Menschen, dessen Temperaturerhöhung zum großen Teil durch eine Infektion hervorgerufen ist, gar vielerlei zu berücksichtigen ist (Fieberursache, Reaktionslage des Körpers, physiologische Tagesschwankung usw.), haben wir unseren Versuchen die leichter verständliche pharmakologische Versuchskurve des experimentellen Gehirnstichfiebers am Versuchstier vorangestellt.

a) Antipyretische Wirkung bei experimentellem Gehirnstichfieber. (Handbuch d. exp. Ph.)

Aus der Fieberkurve bei Beeinflussung einer experimentellen Gehirnstichhyperthermie durch Pyramidon ist folgendes zu ersehen:

Erstens: besonders stark antipyretische Einwirkung des Pyramidon. Die auf 41,5° stehende Temperatur wird durch die Dosis

von 0,3 g Pyramidon auf 39° auf eine Zeitdauer von 4 Stunden herabgedrückt. Hierauf beginnt langsam der Wiederanstieg der Temperatur. Die Wiederholung des Versuches zu späterer Stunde zeigte, daß die Wirkung des Antipyreticum zunimmt, je weiter die durch die Reizung gesetzte Erregung abgeklungen war.

Also: Auf der Höhe und im absteigenden Schenkel der Kurve ist die antipyretische Wirkung im Tierversuch stärker, als während des (hier raschen) Temperaturanstiegs. Ein nicht unwichtiger Fingerzeig für unsere klinischen Versuche, daß die Wirkungskraft des Antipyreticum zu verschiedenen Zeiten des Fiebers unterschiedlich sein muß!

b) Wirkungsdauer von Novacyl (2,0) und Pyramidon (0,3) bei: akutem fieberhaften Gelenkrheumatismus.

Wir unterschieden zwei Arten des Krankheitsverlaufes.

Erstens den hochfieberhaften, hartnäckigen, schweren Gelenkrheumatismus.

Zweitens das nur mit leichtem, kurzdauerndem Fieber einhergehende Krankheitsbild des polyarthritischen Rheumatoides.

Kurve 2: Es handelt sich um einen längere Zeit bestehenden akuten Gelenkrheumatismus mit heftigen, überspringenden Glenkschmerzen, typischer Rötung und Anschwellung der einzelnen Gelenke, intensivem und kontinuierlich verlaufendem Fieber.

Die Kurve veranschaulicht die Wirkungsdauer von:
0,3 Pyramidon: morgens um 7 Uhr und
0,3 „ : mittags um 12 Uhr gegeben.

Die Mittags-Medikation wurde während einer leichten Temperatursteigerung bei vorher schon beeinflußtem Fieber verabreicht.

Die Wirkungsdauer beträgt morgens: 4 Stunden,
mittags: 2 Stunden.

Die morgenliche längere Wirkungsdauer ist daraus zu erklären, daß die Gabe des Fiebermittels in das „physiologische Minimum“ fällt. Die Verabreichung derselben Dosis mittags (12 Uhr) liegt sowohl im Temperaturanstieg, als auch im „physiologischen Maximum“.

Kurve 3: Der Kontrollversuch am nächsten Tag mit Novacyl (2,0) zeigt eine Wirkungsdauer morgens: 4 Stunden,
14 Uhr mittags: 3 Stunden.

Kurve 6: Unbeeinflußte Tageskurve einer Polyarthritis acuta mit Fieber zwischen 38 ° und 39 °.

Kurve 7: Pyramidongaben (0,3) um 8 Uhr morgens: 3 Std. WD. und um 14 Uhr nachm.: 3 Std. WD. setzen die erhöhte Temperatur nur ganz leicht herab.

Kurve 8: Novacyl (2,0) verursacht stärkeren Temperaturabfall mit starkem Schweiß.
Die Wirkungsdauer beträgt morgens (8 Uhr): 4 Std.
nachmittags (14 Uhr): 3 Std.

Kurve 9: Unbeeinflußte Tageskurve eines heftigen akuten Gelenkrheumatismus. Befallensein des linken Schultergelenkes. BKS.: stark erhöht, Leukozytose. Temperatur über 39 °.

Kurve 10: Wirkungsdauer von Pyramidon (0,3) morgens: 4 Std.
(Gleiche Pat. wie Nr. 9) nachm.: 3 Std.

Kurve 11: Wirkungsdauer von Novacyl morgens: 4 Std.
(Gleiche Pat. wie Nr. 9) nachm.: 3 Std.

Kurve 12: Auswahlkurve. Leichter akuter Gelenkrheumatismus. Die Patientin zeigt in den Morgenstunden meist fast keine Temperaturerhöhung. Müdigkeit, leichte Gelenkschmerzen, Rötung und Schwellung der Gelenke waren vorhanden. Gegen Mittag stieg die Temperatur täglich auf 38 ° an. Hier ergab die Darreichung von Novacyl (Pyramidon konnte aus technischen Gründen: Abneigung und Verweigerung, nicht in Anwendung gebracht werden) um 14 Uhr: einen langsamen, aber steten Fieberanfall von 6—7 stündlicher Dauer. Der Rückgang der Temperatur auf 37 ° um 20 Uhr ist kaum als antipyretische Wirkung aufzufassen, da er sich in der physiologischen Temperaturschwankung während der Phase des Temperaturrückgangs befand.
Kontrollversuche, die 6 Tage durchgeführt wurden, ergaben jedesmal gleiche Werte.
2,0 g Novacyl hielten täglich 5—6 Stunden die leicht erhöhte Temperatur nieder. Trotz des nur leichten Fiebers ist aber doch zu berücksichtigen, daß diese langanhaltende Fiebersenkung des Novacyl in den Nachmittagsstunden durchhielt, in welchen ja die Tendenz zur Fiebersteigerung sicherlich vorhanden war, da sie in der physiologischen Anstiegsphase liegt.

Diese lange Wirkungsdauer des Salicylpräparates ist übrigens nur bei den ganz leichten Fällen vorhanden gewesen und man darf die Wirkungszahl nur bei Polyarthritisfällen, bei denen das Fieber nicht über 38,5 ° hinübergeht, als Regel aufstellen.

Die Polyarthritis rheumatica acuta, eine Erkrankung, die durch die Salicylsäure in eigenartig günstiger spezifischer Weise beeinflußt wird, und bei welcher man hohe Dosierung, besonders anfangs 6 bis 8 g täglich empfiehlt, hatte für unsere Versuche besonderes Interesse.

Offenkundig ist es gerade hier nicht gleichgültig, ob man schematisch „dreimal täglich" das Präparat verabreicht, sondern die Beobachtung des Fieberverlaufes ist wichtig, da man sich dementsprechend mit der Darreichung verhalten soll. Kenntnis der Intensität des Fiebers und der stündlich gemessenen Tageskurve, sowie der Wirkungsdauer einer bestimmten Dosis des Medikamentes dienen zu der Auswertung, die Fieberkurve

a) niedrig zu halten,

b) Sprünge und unangenehme Zacken des Fiebers zu vermeiden.

Dadurch wird nicht nur subjektive Erleichterung verschafft, sondern der Krankheitsverlauf günstig beeinflußt.

c) Wirkungsdauer der Antipyrese bei der Lungentuberkulose.

Das zweite Krankheitsbild, dem wir unsere besondere Aufmerksamkeit widmeten, waren Fälle von Lungentuberkulose, welche mit langdauerndem Fieber einhergingen.

Auch hier haben wir uns von dem Grundsatz leiten lassen, daß die Voraussetzung für eine möglichst sachgemäße Herabsetzung des Fiebers, welches so oft eine besonders lange Dauer aufweist, das Wissen um die Wirkungsdauer des geeigneten Fiebermittels bei den einzelnen Formen der Tuberkulose sein muß! Gerade bei der Tuberkulose sind schon viele Untersuchungen unternommen worden, mit Gaben von Pyramidon und anderen Fiebermitteln sowohl nur symptomatisch als auch in der Absicht, den Krankheitsverlauf im günstigen Sinne zu beeinflussen. Ich darf hier zuerst auf die früheren Versuche Königers hinweisen, die in der „Zeitschrift für Tuberkulose" veröffentlicht sind. Königer beleuchtet eingehend die Möglichkeiten einer Verbesserung der antipyretischen Behandlung, er vergleicht die Wirkung der intermittierenden und kontinuierlichen Therapie, er beobachtete Herd- und Allgemeinreaktionen und erklärt, „daß die Beobachtungen doch den Verdacht erwecken, daß durch die Einleitung einer chemischen antipyretischen Behandlung gewöhnlich eine Umstimmung des Organismus hervorgerufen wird, die mit dem Begriff einer rein symptomatischen Einwirkung kaum mehr vereinbar ist".

Ueber die Dosierung empfahl u. a. Lehrs stündliche Gaben von 0,1 Pyramidon (bis zu 12 mal pro die), um die Temperatur auf 37° zu halten. Er beobachtete darnach zeitweise Schwankungen und Steigerungen der Temperatur; die überragende Mehrzahl der Fälle aber reagierte auf diese Einzelgaben schon so gut, daß sie die normale Temperatur auch tatsächlich für längere Zeit beibehielten und das Allgemeinbefinden wesentlich gehoben war. Die Patienten fühlten sich freier und zeigten besseren Appetit, das Gewicht hob sich und die Patienten waren für eine aktive Therapie viel zugänglicher. In ähnlicher Weise suchten andere Autoren bei Lungenkranken mit stündlichen noch kleineren Gaben die Temperatur auf der Norm zu halten.

Da nach Königer die Antipyrese bei Tuberkulose oft eine deutliche „Reaktion" bewirkt und diese Reaktion sowohl günstig als auch ungünstig für den Krankheitsverlauf sein kann, ist es wichtig, auch hier die Dosierung nicht rein schematisch vorzunehmen. Denn es spielt hiebei eine Rolle:

1. Art des Krankheitsprozesses,
2. Stadium der Fieberkurve,
3. Labilität der Temperatur,
4. Temperatur-Tages-Schwankung.

Unter diesen Umständen stehen der richtigen Wahl der Intervalle und der Dosierung freilich praktische Schwierigkeiten im Wege.

Diese müssen aber überwindbar sein und auch unsere Versuche über die Wirkungsdauer einer antipyretischen Dosis bei den einzelnen Formen der Tuberkulosis pulmonalis, bei denen eine rationelle Fieberbehandlung in Frage kommt, sollen ein Beitrag dazu sein.

Bei unseren Versuchen wiesen die zwei Antipyretica — Pyramidon und Novacyl —, welche wir vergleichsweise anwendeten, folgende Wirkungsdauer bei Tuberkulose auf:

Mittelwert:

	morgens	nachmittag
0,3 g Pyramidon:	4 Stunden	3 Stunden
2 g Novacyl:	5 Stunden	4 Stunden

Dazu ist zu bemerken, daß der Fieberabfall bei Novacyl meist stürmischer (Schweiß, Hitzegefühl usw.) verlief und die Temperaturkurve einen steileren Verlauf zeigte. Das heißt, die Temperatur wurde zwar in stärkerem Maße und auf längere Zeit herabgesetzt, jedoch durch das Salicylsäurepräparat nicht in der bei Tuberkulose zu erstrebenden Weise. Pyramidon wies hier zwar eine geringgradige Verkürzung der Wirkungsdauer auf, bewirkte jedoch meist

den zu wünschenden ruhigen Fieberabfall ohne unangenehme Nebenerscheinungen.

Eine geringere Wirkungsdauer nachmittags konnten wir bei beiden Präparaten stets feststellen. Es liegt dies zum großen Teile in der physiologischen Tagestemperatur begründet. Die Folgerung aber, die aus den Versuchsergebnissen zu ziehen ist, ist auch bei dem Krankheitsbild der Tuberkulose folgende: Man darf, wenn man tagsüber eine gleichbleibende niedrige Temperaturkurve erzielen will, nicht früh, mittags und abends gleiche Dosen verabreichen, sondern entweder: morgens die mittlere Dosis, mittags fast die doppelte Dosis und dafür dann abends eine verkleinerte Dosis geben; oder, was noch besser für eine gleichbleibende Antipyrese ist: Man läßt die Dosen nicht in regelmäßigen Abständen nehmen, sondern gibt die Anweisung, bei öfterer Temperaturmessung am Tage (in der Praxis nicht die „üblichen 2 mal", sondern 5 mal [8 Uhr, 11 Uhr, 14 Uhr, 17 Uhr, 20 Uhr]) sofort nach Abklingen der antipyretischen Wirkung im Beginn des Wiederanstiegs der Temperatur die nachfolgende Dosis zu nehmen. So zeigt z. B. die Versuchskurve Nr. 8, daß die zweite Dosis Pyramidon nicht um 15 Uhr oder 14 Uhr, sondern um 12 Uhr hätte gegeben werden müssen und die dritte schon 2—3 Stunden nachher, wenn die Kurve auf gleich bleibender Basis hätte verlaufen sollen. Die Abnahme der Wirkungskraft der dritten Dosis (vielleicht um 19 Uhr) wäre dann eventuell schon in die physiologische Phase der Temperatursenkung gefallen, die Wirkungsdauer etwas verlängert worden und eine anschließende ganz geringe Dosis um 20 Uhr hatte eine ruhige zackenlose Temperaturkurve ohne Nebenerscheinungen gegeben.

Einen ähnlichen Beweis liefert uns Kurve 29, bei welcher es sich um intensives Fieber handelte. Die Vorversuche ohne Fiebermittelgaben zeigten hohes Fieber (um 40°), besonders in den Vormittagsstunden und nachmittags gegen Abend. Das Fieber reagiert auch dann auf Pyramidon um 8 Uhr morgens nicht besonders.

Die Wirkungsdauer von 0,3 Pyramidon beträgt nun

a) bei aktiver Tuberkulose mit kräftigem Fieber,
b) im Fieberanstieg,
c) bei physiologischer Steigung

knapp 3 Stunden; da von 18 Uhr keine weitere Senkung vorhanden ist, eigentlich nur 2 Stunden.

Das Fieber steigt ab 19 Uhr bis 21 Uhr nochmals an (39,7°).

Aehnliche Ergebnisse lieferten Kontrollkurven.

Die Beachtung des Gegensatzes zwischen hochfieberhaften, aktiven-exsudativen Tuberkulosefällen und fieberhaften cirrhotischen Tuberkulosefällen ist bei der Dosierung der Antipyretica wichtig.

Wir wählten zum Vergleich einen doppelten Versuch mit Novacyl und Pyramidon, um die Einwirkung der Intensität des Fiebers einer cirrhotischen Tuberkulose auf die Wirkungsdauer der Antipyretica beobachten zu können und eine aktiv-exsudative Tuberkulose, beeinflußt durch das Antipyreticum Novacyl.

Die cirrhotische Tuberkulose (Kurve 27) kam mit verhältnismäßig hohen Temperaturen zur Aufnahme. Die Anamnese ergab ein Vorhandensein dieser Temperaturen seit längerer Zeit. Die unbeeinflußte Kurve bewegte sich zwischen 38 ° und 39 °. Die morgenliche Temperatur blieb fast bis gegen Mittag langsam ansteigend knapp vor 38 °. Nachmittags trat dann Erhöhung auf 39 ° auf. Eine Novacylgabe um 14 Uhr (Fieberhöhe an diesem Tag 39,8 °) zeigt einen lange anhaltenden, steilen (!) Fieberabfall auf die Norm. Der Kontrollversuch mit Pyramidon (0,3 g) weist eine viel ruhigere Kurve auf.

Die Wirkungsdauer bei cirrhotischer Tuberkulose betrug im allgemeinen bei

Novacyl:	nachmittags	5 Stunden	(s. Kurve 26, 27!)
	vormittags	5 Stunden	
Pyramidon:	vormittags	4 Stunden	(s. Kurve 24, 28!)
	nachmittags	3 Stunden	

Die Wirkungsdauer bei aktiv-exsudativer Tuberkulose hat bei unseren Versuchen (Vergleichskurven Nr. 15 u. 16) betragen:

morgens: 3 Stunden
nachmittags: 2—3 Stunden bei Pyramidon

und

morgens: 3—4 Stunden
nachmittags: 3 Stunden bei Novacyl (Kurve 16)

Auffällt meist auch hier (s. Kurve 16) der steilere Temperaturabfall bei Novacyl und der ruhigere Kurvenverlauf bei Pyramidon, der bei geringeren Nebenerscheinungen der gleichmäßigen Fiebertherapie näher kommt, besonders da die Wirkungsdauer fast die gleiche wie bei Novacyl ist.

d) Wirkungsdauer der Antipyrese bei Masern. (Kurve 4 und 5.)

Ein antipyretischer Versuch mit Pyramidon bei mäßig hohem Fieber am 5. Tag (um 38 °) ergab:

morgens: eine Wirkungsdauer von 3 Stunden,

nachmittags (14 Uhr): eine Wirkungsdauer von 3 Stunden, wobei sich zeigte, daß morgens die Kurve stärker beeinflußt wurde, als nachmittags. Die Temperatursenkung war morgens von 38,4° fast bis 37,3°, dagegen nachmittags nur von 37,9° auf 37,4°. Zu beachten war die geringe Wirkung nachmittags bei Pyramidongabe im Fieberabfall.

e) Wirkungsdauer der Antipyrese bei Angina follicularis.

Kurve 32. Mathilde G., 38 J.

Klinisch: Angina lacunaris mit Temperatur zwischen 38° und 39°. Uebliche Erscheinungen. Allgemeinbefinden verhältnismäßig gut. Di-Abstrich negativ.

Pyramidon (0,3 g) um 7 Uhr morgens zeigt eine Wirkungsdauer von 6 Stunden.

Die Wirkungsdauer von 6 Stunden erklärt sich aus der geringen Stärke der damals vorgelegenen Erkrankung, dem niedrigen Fieber ohne schwere Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes.

f) Wirkungsdauer der Antipyrese bei Grippe.

Bei grippösen Erkrankungen berichtet Petrany bei längerer Darreichung von 2 stündlich gegebener Dosis von 0,2 g Pyramidon: ein Sinken des Fiebers erst nach 6—7 Stunden, aber eine Temperatursenkung fast an 37° für längere Zeit.

Wir konnten selbst beobachten, daß gerade bei diesem Krankheitsbild unsere Versuchsmenge 0,3 g Pyramidon eine längere Wirkungsdauer nebst starker Fiebersenkung aufwies (Kurve 35). Mehrere Kurven gleichen der Kurve Nr. 35, welche

morgens die Wirkungsdauer von 5 Stunden und
abends „ „ „ 4 Stunden
bei Pyramidon

und morgens die Wirkungsdauer von 4 Stunden
„ abends „ „ „ 3 Std. (Kurve 36)
bei Novacyl

zeigt.

g) Die Wirkungsdauer der Antipyrese bei Pyriferfieber.

Pyrifer, ein fiebererregendes Bakterienpräparat, welches aus nicht pathogenen Mikrobenstämmen gewonnen ist, wird als unschädlicher Malaria-Ersatz verwendet. Es dient zur Erzeugung des sog. „künstlichen" Fiebers. Es wird von etlichen Autoren bevorzugt zur Therapie der Enzephalitis, der Paralyse, der Psoriasis usw.

Die Behauptung, daß es eine Abschwächung der allgemeinen Abwehrkraft bewirke, ist nicht bewiesen und die Heilwirkung zeigt keinerlei Verminderung! (Untersuchungen von Wyrsch und Bruns.)

Bei unserem Interesse an der Wirkungsdauer der Antipyrese handelt es sich zuerst um die Frage, ob die Heilwirkung der Pyrifer-Injektionen die gleiche bleibt, wenn durch gleichzeitige Antipyrese die Temperaturschwankung auf einem niedrigen Niveau gehalten wird. Es zeigt sich, daß durch Kombination von Pyrifer und Antipyreticum die Temperatur gesenkt wird, aber die Steigerung der Leukocyten und der Grad der Linksverschiebung dieselbe bleibt wie bei reinem Pyriferfieber! Ebenso wird die Stoffwechselsteigerung bei beeinflußtem Pyriferfieber in keiner Weise gestört. Das Verhalten der biologischen Reaktionen läßt ebenso mit Wahrscheinlichkeit darauf schließen, daß die Heilwirkung trotz der verminderten Temperatur genau so günstig war. Versuche bei Neurolues, Arthritiden usw. mit Pyrifer und Antipyrese erwiesen denkbar beste therapeutische Resultate. Außerdem wurde diese kombinierte Behandlung von den Kranken angenehmer empfunden.

Die Versuchskurven (im Originalmanuskript Nr. 37, 38, 39, im Druck nicht abgebildet!) ergaben:

eine Wirkungsdauer des	Pyramidon	morgens:	3 Stunden,
„ „	„	nachm.:	3 Stunden,
„ „	„ Novacyl	morgens:	4 Stunden,
„ „	„	nachm.:	3 Stunden.

VII. Zusammenfassung.

Aus unseren Versuchen über die Wirkungsdauer von Pyramidon und Novacyl bei heftigen und leichten, bei continuierlichen, hohen und kurzen Temperatursteigerungen ist vorläufig folgendes Ergebnis zu ersehen:

I. Pyramidon

Wirkungsdauer in mittlerer Dosis (0,3):

a) bei leichtem Fieberzustand:

morgens (8 Uhr): 3—4 Stunden,
nachmittags (14 Uhr): 2—3 Stunden,

b) bei heftigem Fieberzustand:

morgens (8 Uhr): 3 Stunden,
nachmittags (14 Uhr): 2 Stunden.

II. Novacyl

Wirkungsdauer in mittlerer Dosis (2,0 g):

a) bei leichtem Fieberzustand:

morgens (8 Uhr): ungefähr 4—5 Stunden,
nachmittags (14 Uhr): ungefähr 3—4 Stunden,

b) bei schwerer fieberhafter Erkrankung:

morgens (8 Uhr): ungefähr 3—4 Stunden,
nachmittags (14 Uhr): ungefähr 2—3 Stunden.

Bei leichtem fieberhaften Krankheitsbild war die Wirkung von 0,3 Pyramidon oft schon so kräftig, daß nahezu Fieberfreiheit erreicht wurde. Im Gegensatz dazu war die Herabsetzung der Temperatur bei hochfieberhafter Erkrankung durch die gleiche Dosis manchmal nur geringfügig.

Der Fieberabstieg nach Pyramidon-Medikation war durchwegs ein langsamer, ruhiger und wurde mir von den Kranken als subjektiv angenehmer geschildert. Jedoch war bei den meisten Fällen die fiebersenkende Wirkung (= antipyr. Wirkungsdauer) etwas kürzer!

Novacyl zeigte eine etwas längere Wirkungsdauer als Pyramidon in meinen Versuchen, welche sich über einen Zeitraum von 2 Jahren erstreckten. Die Wirkungskraft (2,0) erschien mir fast überall stärker! Der Fieberabstieg war meistens bedeutend steiler, aber mit lästigeren Schweißausbrüchen verbunden.

In den vorstehend mitgeteilten Beobachtungen über die Wirkungsdauer einiger chemischer Antipyretica dürfen wir immerhin einen Beitrag zu einem rationellen und gefahrlosen Ausbau der Fieberbehandlung erblicken.

Es ist auffällig, daß die Wirkungsdauer der Mittel in den von uns verwendeten Dosen bei verschiedenen Krankheitszuständen doch im ganzen eine ziemlich einheitliche war.

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, wie sich wesentliche Aenderungen in der Größe der Dosis auswirken!

Schrifttum:

Bacmeister: Zur Behandlung des tuberkulösen Fiebers. Münchn. Med. Wochenschrift Nr. 17.

Brugsch: Beobachtungen zur Salicylbehandlung, Therapie der Gegenwart.

Du Bois: Journ. of Amer. Med. Assoc. 1921, Bd. 77.

Brieger: Physikalische Vorbemerkungen zur Fieberlehre, Diss. 1917.

Bondi: Studien über die Wirkung der Acetylsalicylsäure. Klin. Wochenschrift 72.

Burnet: The Therapeutucs of Aspirin. Medical Times and Hospital Gacette.

Cloetta: Ueber die Wirkungsweise einiger Antipyretica. Korrespondenzblatt für schweizer Aerzte.

Conzette: Action antithermique dans la fievre.

Dittrich: Untersuchung über die analgetische Breite verschiedener Analgetica, Diss. 1931.

Freund, H.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie (Wärmeregulierung), Bd. 17, Berlin.

— —: Pharmakologische Probleme der fieberhaften Erkrankungen. Julius Springer, Berlin.

Grafe: Das Fieber und die Frage seiner Bekämpfung. Münchn. Med. Wochenschrift 1933, Nr. 12.

— —: Ueber den Stand der physikalischen und chemischen Antipyrese. Therapeutiscse Monatshefte,

Goldscheider: Therapie innerer Krankheiten, 2. Aufl. Julius Springer, Berlin 1931.

Gundel: Die ansteckenden Krankheiten (spezifische Therapie). Leipzig, Thieme, 1935.

Hashimoto: Fieberstudien. Archiv f. exper. Physiologie, Bd. 78.

Hässler: Die rheumatischen Erkrankungen im Kindesalter. Med. Welt 1931, Nr. 48.

Heffter: Handbuch der experimentellen Pharmakologie.

Hoff: Unspezifische Therapie und natürliche Abwehrvorgänge. Berlin, Julius Springer, 1930.

Januschke: Pyramidon und funktionelle Erkrankungen. Therap. Berichte 1926, Nr. 6.

Pharmakotherapie im Kindesalter. Wiener Klinische Wschr. 1930, 51.

Isenschmidt, R.: Physiologie der Wärmeregulierung. Handb. d. Phys., Bd. 17, Berlin.

— —: Die Beeinflussung der Körpertemperatur durch Arzneimittel. Korrespondenzblatt der Schweizer Aerzte, 1917, 48.

Joves: Physiologie und Pathologie des 24-Stunden-Rhythmus des Menschen. 1936.

Königer, H.: Krankenbehandlung durch Umstimmung. Leipzig 1929.
Kentzler: Ueber die Wirkung der Antipyrese auf die Phagozytose. Klinische Wochenschrift, 67, 1909.
Kraus: Sollen wir das Fieber behandeln? Therapie d. Gegenwart, 1907.
Krehl: Ueber die Bedeutung des Fiebers. Path. Physiol. 1924.
Krehl, L.: Wesen und Behandlung des Fiebers.
Lehrs: Pyramidonbehandlung der Lungentuberkulose. 1933. Fortschritt der Therapie, Heft 7.
Liebermeister: Pathologie und Therapie des Fiebers. Leipzig.
Petranyi: Behandlung der Grippe bei Säuglingen und Kleinkindern mit hohen Dosen Pyramidon. Archiv d. Kinderheilk., Bd. 98.
Reichmann: Die Salicylsäure und ihre Ersatzpräparate. Heilk. Nr. 2.
Samson (Götz): Pyramidon im Blutserum. Zeitschr. f. experimentelle Medizin Nr. 52, 1926.
Schottmüller: Ueber große Pyramidongaben. Mchn. Med. Wochenschrift, 1927, S. 260.
Schütze: Experimentelle Untersuchungen zur Kenntnis der Einwirkung der Antipyrese auf den Verlauf akuter Infektionskrankheiten. Zeitschrift für Hygiene, Nr. 38.
Stähelin: Zur Frage der Antipyrese. Handbuch der inneren Medizin, 3. Auflage, Bd. 1, Berlin, Springer, 1934.

Ausgewählte Versuchs-Fieber-Kurven,

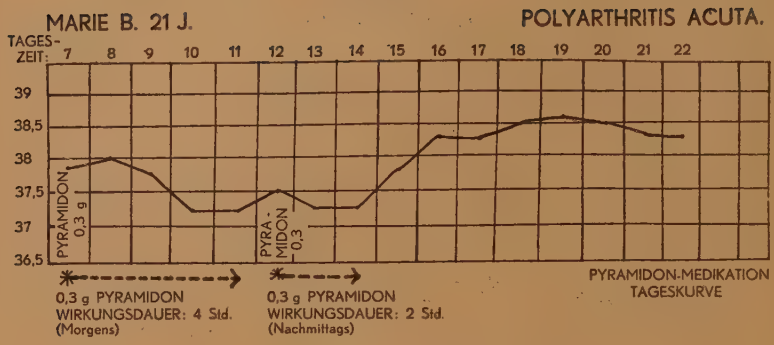
welche die Wirkungsdauer

von **Pyramidon**

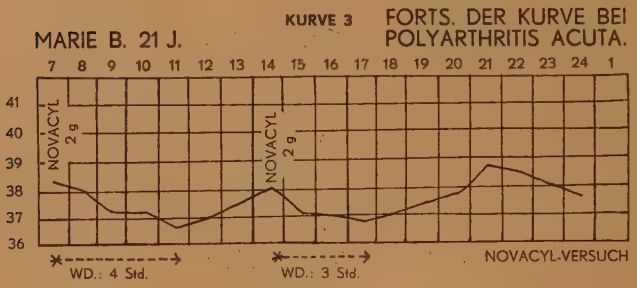
und **Novacyl**

veranschaulichen.

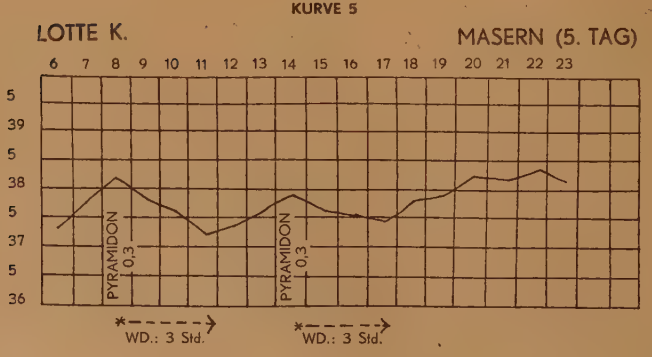
KURVE 2



KURVE 3

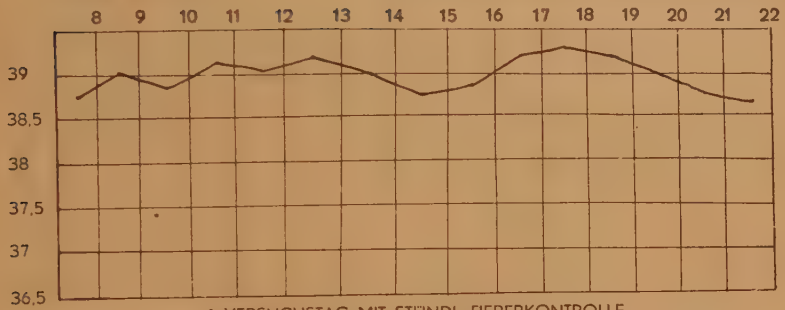


KURVE 5



KURVE 9

ELISE P. 24 J. POLYARTHRITIS RHEUM. ACUTA



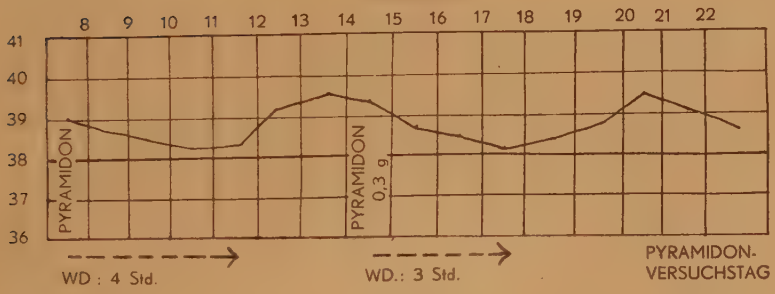
1. VERSUCHSTAG MIT STÜNDL. FIEBERKONTROLLE

KLINISCHER BEF.: STARKE SCHMERZHAFTIGKEIT IM LINKEN SCHULTERGELENK – ÜBERSPRINGEN AUF DAS RECHTE FUSSGELENK

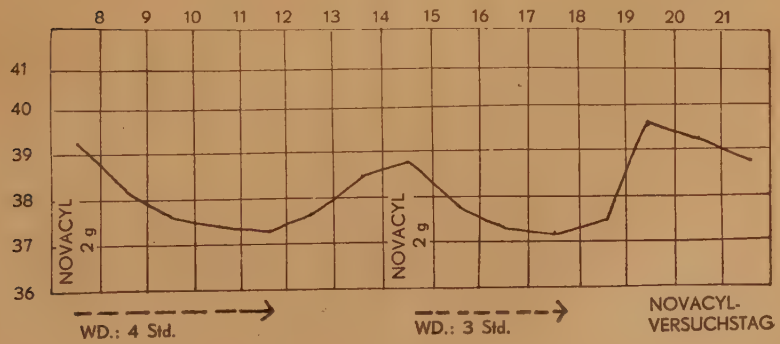
BKS.: STARK ERHÖHT –

KEINE VERABREICHUNG EINES ANTIPYRETICUM!

KURVE 10

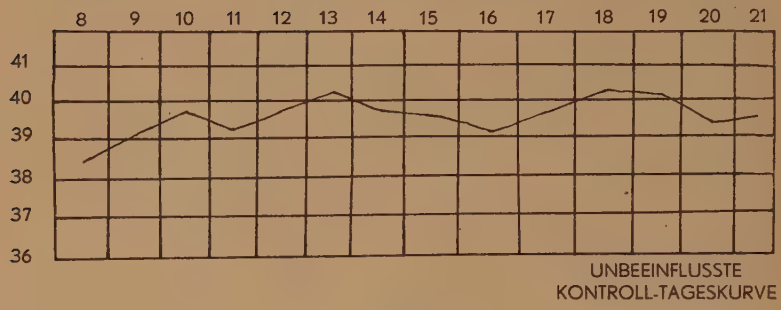


KURVE 11



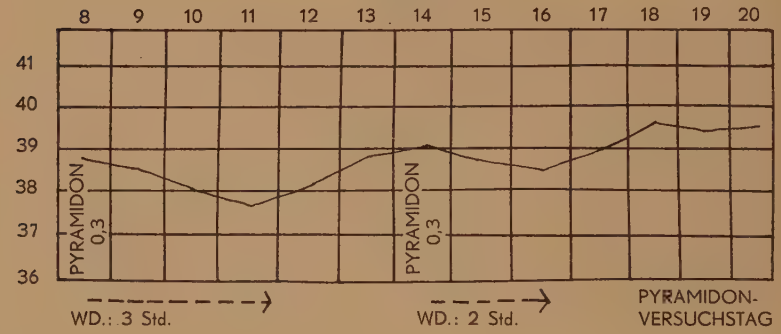
KURVE 14

KARL F. EXSUDATIVE TUBERKULOSE PULMON.



UNBEEINFLUSSTE
KONTROLL-TAGESKURVE

KURVE 15

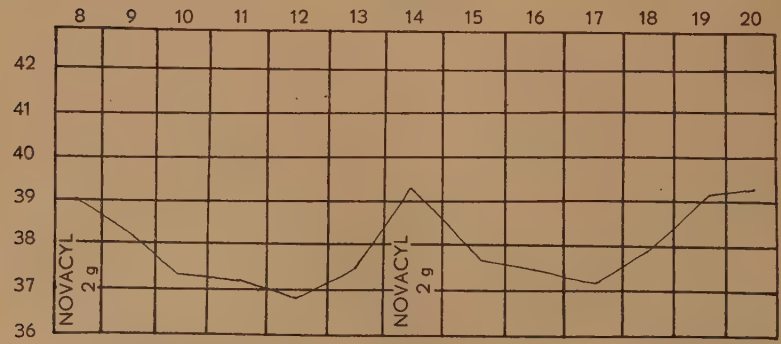


WD.: 3 Std.

WD.: 2 Std.

PYRAMIDON-
VERSUCHSTAG

KURVE 16



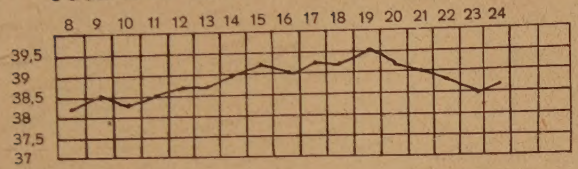
WD.: 4 Std.

WD.: 3 Std.
(steiler Abfall!)

NOVACYL-
VERSUCHSTAG

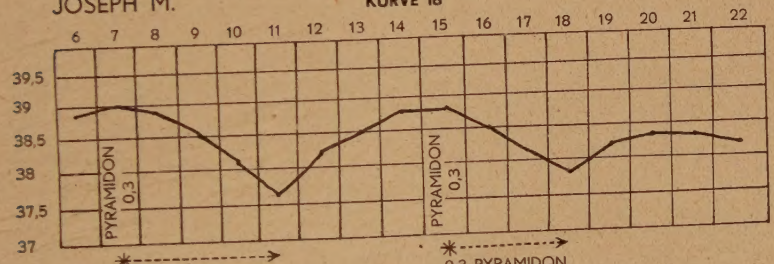
KURVE 17

JOSEPH M. 34 J. AKTIVE TUBERKULOSE PULM.



UNBEEINFLUSSTE TAGESKURVE

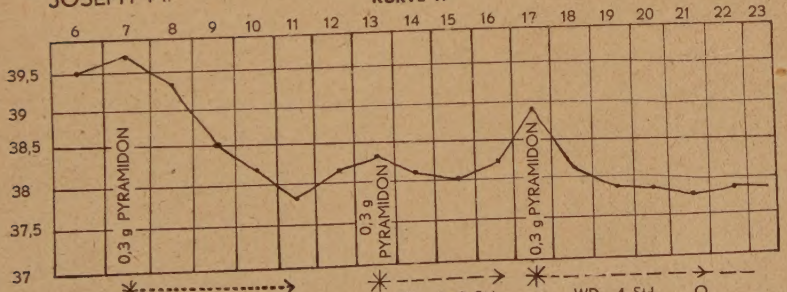
JOSEPH M. KURVE 18



0,3 PYRAMIDON
WIRKUNGSDAUER: 4 Std.
(Morgens)

0,3 PYRAMIDON
WD.: 3 Std. (Nachmittags)

JOSEPH M. KURVE 19



WD.: 4 Std.

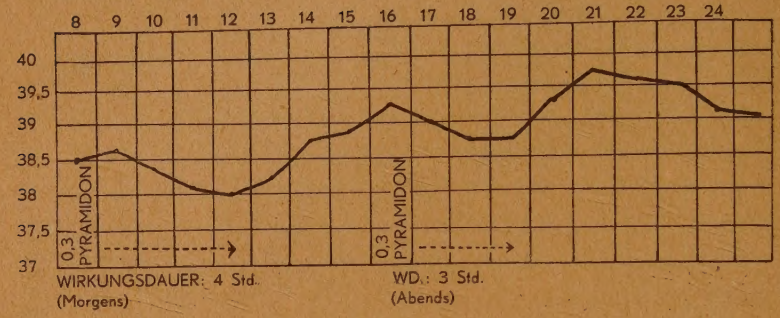
WD.: 2–3 Std.

WD.: 4 Std.

O PHYSIOLOGISCHE SCHWANKUNG, AB 20 UHR

KURVE 29

BERNHARD K. 23 J. AKTIVE TUBERKULOSE DER LUNGEN

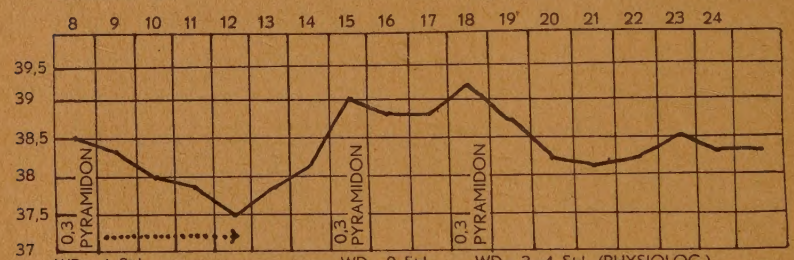


WIRKUNGSDAUER: 4 Std. (Morgens)

WD.: 3 Std. (Abends)

KURVE 30

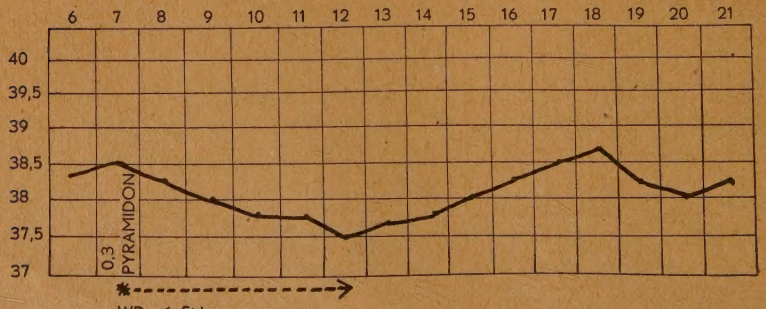
GEORG ST AKTIVE TUBERKULOSE DER LUNGEN



WD.: 4 Std. WD.: 2 Std. WD.: 3–4 Std. (PHYSIOLOG.)

KURVE 32

MATHILDE G. 38 J. ANGINA LACUNARIS



WD.: 6 Std.

Lebenslauf.

Ich bin geboren am 19. 5. 1906 als zweiter Sohn des Bezirksschulrats Hans Wildensinn und dessen Ehefrau Gretchen, geb. Hofer. Ich besuchte 4 Klassen Volkshauptschule in Fürth/Bayern, sodann das humanistische Gymnasium in Fürth und Nürnberg. Im humanistischen Gymnasium Nürnberg erhielt ich am 25. 3. 1926 das Reifezeugnis.

Ich studierte in München und Erlangen zunächst einige Semester Rechtswissenschaft und wendete mich dann dem Studium der Medizin zu.

Am 3. 8. 1930 legte ich die ärztliche Vorprüfung mit der Zensur „gut" ab. Am 16. 1. 1934 bestand ich die ärztliche Staatsprüfung mit dem Urteil „gut".

Nach bestandener ärztlicher Prüfung war ich vom 18. 1. 1934 bis 30. 6 1934 an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen(Prof. Wintz) als Medizinalpraktikant auf der Geburtshilfe und in der konservativen Abteilung tätig. Ich durfte dort bei Operationen assistieren und kleinere operative Eingriffe selbständig vornehmen.

Vom 1. 7. 1934 bis 17. 1. 1935 war ich auf der inneren Abteilung des Neuen Städt. Krankenhauses Fürth/Bay. (Prof. Weigeldt) tätig. Ich arbeitete dort unter Leitung von Oberarzt Dr. Sack auf einer Männer- und Frauenstation. Ich vervollkommnete meine Untersuchungstechnik und mein therapeutisches Wissen. Während dieser Zeit beschäftigte ich mich nebenbei mit einer wissenschaftlichen Arbeit über die Beeinflussung der Hypertension durch Kostwechsel.

Am 17. 1. 1935 erhielt ich die ärztliche Approbation. Nach 4 wöchentlicher Vertretung eines praktischen Arztes in Nürnberg trat ich in die Medizinische Universitätsklinik Erlangen (Prof. Müller) als Volontär-Assistenzarzt ein.

Von Mai bis August vertrat ich den erkrankten Assistenzarzt im Sanitorium Strüth (Dr. Lunz) der Landesversicherung. Dort konnte ich mich in der Röntgendiagnostik weiterbilden und selbständig Röntgendurchleuchtungen vornehmen. Einige Zeit vertrat ich auch den Chefarzt. Auch die Gutachten der Landesversicherung oblagen mir.

Nach Ablauf der Vertretung kehrte ich in das Ambulatorium der Med. Universitätsklinik (Prof. Königer) zurück.

Von Januar 1936 bis August arbeitete ich dann als Vol.-Ass.-Arzt in der Röntgenabteilung der Universitätsklinik.

Wolf Wildensinn.